

**RUOKATORVEN LEVYEPITEELISYÖVÄN ALTISTEET, OIREET, HOITO JA  
ENNUSTE OYS:SSA VUOSINA 2000-2016**

Stewart, Sara Natasha

Syventävien opintojen tutkielma

Patologian ja Kirurgian yksiköt ja  
Medical Research Center (MRC)  
Oulu

Oulun yliopisto

Marraskuu 2020

Ohjaaja: dos. Joonas Kauppila

Ruokatorven syöpä on yleinen sairaus maailmalla ja sen ennuste on edelleen huono. Yleisimmät ruokatorven syövän kasvaintyyppit ovat levyepiteelikarsinooma sekä adenokarsinooma, joista tässä tutkimuksessa on tarkasteltu levyepiteelikarsinoomaa.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma on yleisempi miesten keskuudessa ja tärkeimmät sille altistavat yksittäiset tekijät ovat runsas alkoholin käyttö sekä tupakointi. Useimmiten levyepiteelikarsinooma oireilee nielemisvaikeutena ja rinta- tai nielemiskipuna. Lisäksi oireina voi olla laihtumista, yskää, veriripulia tai -öksentelua sekä anemiam. Useimmiten oireita ei ilmaannu sairauden alkuvaiheessa.

Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan on useita erilaisia hoitomuotoja riippuen kasvaimen TNM-luokituksesta sekä erilaistumisasteesta. Lisäksi hoitolinjaa valittaessa otetaan huomioon aina potilaan yleisvointi sekä oma toivomus hoidosta. Erilaisia hoitomuotoja ovat kirurginen hoito, sädehoito, solunsalpaajahoidot sekä erilaiset oireita lievittävät hoitomuodot. Erilaisia hoitomuotoja voidaan myös yhdistää keskenään hoitokokonaisuuksiksi. Kirurginen hoito on ainoa parantava hoito ja siksi erityisesti paikalliset syövät pyritään hoitamaan kirurgisesti. Kaksi yleisintä ja kilpailevaa leikkaustekniikkaa tällä hetkellä ovat transtorakaalinen- sekä transhiataalinen leikkaus.

Tämän retrospektiivisen kohorttitutkimuksen tavoitteena oli kuvata ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilaiden oireita, altisteita, hoitoa ja ennustetta OYS:n ERVA alueella vuosina 2000-2016. Tutkimuksen tarkoitus oli kartoittaa ruokatorven levyepiteelisyövän leikkaustekniikoita ja leikkausten määriä, potilaiden oireita sekä sairauden 5-vuotisennustetta. Lähes kaikista potilaista oli saatu histologiseksi näytteeksi biopsia, resekaatti tai molemmat. Potilaita seurattiin kuolemaan saakka tai vuoden 2017 loppuun Tilastokeskuksen rekisteristä. Myöhempään potilaita seurattiin potilasasiakirjoista. Potilastiedot on saatu Oulun yliopistollisen sairaalan patologian arkistosta ja niitä tarkennettiin asiakirjoista käyntimerkintöjen sekä patologin lausuntojen perusteella. Tutkimukselle on myönnetty PPSHP:n Eettisen toimikunnan sekä Valviran luvat.

Tutkimuksen tulosten mukaan keskimääräinen sairastumisikä tässä aineistossa oli noin 70 ikävuoden tuntumassa. Potilaista suurin osa oli miehiä ja lisäksi suurin osa tupakoi. Potilailla esiintyi keskeisimpänä oireena ennen sairauden diagnoosia dysfagiaa eli nielemisvaikeutta. Muita yleisiä oireita olivat laihtuminen ja kipu. Suurin osa tutkimuksen potilaista leikattiin ja yleisin leikkaustekniikka oli transtorakaalinen resektio. Kaikkien potilaiden 5-vuotisennuste tässä aineistossa oli 35,3%. Kun levinneisyys kasvoi, niin 5-vuotisennuste heikkeni.

Avainsanat: ruokatorven levyepiteelikarsinooma, ruokatorven syöpä

## Sisällys

1. JOHDANTO .....	2
2. RUOKATORVEN LEVYEPITEELIKARSINOOMA .....	3
2.1 Määritelmä, yleisyys, riskitekijät ja oireet .....	3
2.2 Levinneisyysasteen luokittelu .....	4
2.3 Ennuste.....	5
3. HOITOVAIHTOEHDOT .....	6
3.1 Hoitomuodon valinta.....	6
3.2 Kirurginen hoito.....	7
3.3 Kemosädehoito.....	7
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	8
4.1 Tutkimusaineisto .....	8
4.2 Tutkimusmenetelmät.....	8
4.3 Tilastolliset menetelmät .....	8
5. OIREET, ALTISTEET, LEIKKAUSHOITO JA ENNUSTE RUOKATORVEN LEVYEPITEELISYÖVÄLLE OYS:SSA VUOSINA 2000-2016 .....	9
5.1 Ruokatorven levyepiteelikarsinoomapotilaiden oireet ja altisteet .....	9
5.2 Leikattujen potilaiden määrä sekä leikkaushoito levinneisyyden ja tuumorin sijainnin mukaan .....	11
5.3 Potilaiden ikä sairastumishetkellä sekä ennuste.....	14
6. POHDINTA .....	17
7. LÄHTEET .....	20

## 1. JOHDANTO

Ruokatorven syöpä on edelleen huonon ennusteen omaava sairaus ja näin kliinisesti merkittävä. Esiintyvyys on maailmanlaajuisesti huomattavaa. Erityisesti ruokatorven alaosissa suuremmissa määrin esiintyvän adenokarsinooman esiintyvyys on länsimaissa kasvussa. Ruokatorven levyepiteelikarsinooman esiintyvyys on sen sijaan pysynyt samalla tasolla tai jopa vähentynyt, mutta se on edelleen maailmanlaajuisesti yleisin ruokatorven syövän alatyyppe. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan ruokatorven levyepiteelisyöpää.

Ruokatorven levyepiteelisyövän luokittelu perustuu American Joint Committee of cancer:in julkaisemaan TNM-luokitukseen, jota käytetään valittaessa sopivaa hoitomuotoa. Myös syöpäkasvaimen gradus eli histologinen solujen erilaistumisaste määrittää, mikä hoitomuoto tulee kyseeseen. Näiden lisäksi potilaan kunto otetaan huomioon hoitomuotoa valittaessa. Lopulliset hoitomuodot pyritään valitsemaan yleisten hoitosuosittelujen mukaan, jotka taas perustuvat The National Comprehensive Cancer Network:in julkaisemiin suosituksiin.

Yleisimmin käytetty hoitomuoto paikalliseen tautiin on kasvaimen mahdollisimman täydellinen poisto leikkaamalla. Paikallisesti levinneeseen tautiin voidaan joskus käyttää leikkaushoitoa, mutta yleisimmät hoitomuodot ovat sädehoito sekä sytostaattihoito. Muualle elimistöön levinnyttä tautia ei voida nykytiedon mukaan parantaa, joten kyseeseen tulee palliatiivinen hoito ja mahdollisimman hyvä oireiden lievitys. Joskus voidaan käyttää myös sytostaatteja ja sädehoitoa tai esimerkiksi ruokatorvistentin asennusta palliatiivisena hoitona. Sekä sytostaatteja että sädehoitoa voidaan käyttää ennen leikkausta tai leikkaushoidon jälkeen.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on kuvata ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilaiden altisteita, oireita, hoitoa ja ennustetta OYS:n ERVA alueella vuosina 2000-2016. Tutkimuksen tarkoitus on kartoittaa, kuinka paljon ruokatorven levyepiteelisyöpää leikataan Pohjois-Suomessa ja millä tekniikalla. Lisäksi pyrittiin selvittämään millaisilla oireilla potilaat tulevat hakemaan hoitoa ja mikä on ollut sairauden 5-vuotisennuste.

## 2. RUOKATORVEN LEVYEPITEELIKARSINOOMA

### 2.1 Määritelmä, yleisyys, riskitekijät ja oireet

Ruokatorven syöpä on yhdenneksitoista yleisin syöpä maailmassa ja kuudenneksi yleisin syöpäkuolemien syy. (Fitzmaurice ym. 2019) (Kauppila ym. 2020) Ruokatorven levyepiteelikarsinooma on Suomessa harvinainen, mutta vakava sairaus ja sillä on huono kliininen ennuste. Maailmanlaajuisesti ruokatorven syöivistä yli 90% on levyepiteelikarsinoomaa tai adenokarsinoomaa. Muita mahdollisia tyyppisiä ruokatorven syöväille ovat melanooma, leiomyosarkooma, lymfooma ja karsinoidi. (Enzinger & Mayer 2003) Vuonna 2012 levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus oli maailmanlaajuisesti 5,2/100 000, miehillä 7,7 ja naisilla 2,8. (Arnold ym. 2015) Ilmaantuvuus on pysynyt yleisesti samalla tasolla useimmissa maissa. (Vizcaino ym. 2002).

Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa tavataan selkeästi enemmän miehillä. Molemmilla sukupuolilla sairauden esiintyvyys on korkeampaa vähemmän kehittyneillä alueilla, kuten Itä-Aasiassa, Kaakkois-Aasiassa, Keski-Aasiassa sekä Saharan alapuolisessa Afrikassa. Noin 80% levyepiteelisyöpätapauksista esiintyi pelkästään Keski- ja Kaakkois-Aasia -akselilla ja yksistään Kiinassa raportoitiin yli puolet tapauksista. (Arnold ym. 2015) Levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus on ollut laskussa 1970-2014. (Xie ym. 2017)

Kuolleisuus on suurta kaikissa etnisissä ryhmissä sekä miehillä että naisilla ja se seuraa hyvin esiintyvyyttä. (Ferlay ym. 2015)

Tutkimusten valossa näyttäisi, että mikä tahansa krooninen ärsytys tai inflammaatio ruokatorvessa lisää levyepiteelikarsinooman riskiä. Alkoholi ja tupakka ovat tutkimusten perusteella suurimmat yksittäiset riskitekijät (Lagergren, J. ym. 2000). Muita riskitekijöitä ovat akalasia, matala sosioekonominen status, Plummer-Vinson syndrooma, huono suuhygienia sekä aikaisempi syövyttävä vaurio ruokatorvessa. (Chandanos & Lagergren 2009) (Kamangar ym. 2009) (Dar ym. 2013) Joissakin maissa myös säännöllisellä hyvin kuumien juomien nauttimisella on havaittu olevan yhteys sairastua ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan (Lagergren, Jesper ym. 2017).

Lisäksi alkoholin kulutuksen määrällä on vaikutusta sairastumisriskiin. Mitä enemmän alkoholia kulutetaan, sitä suurempi riski on. (Lee ym. 2005) Runsaasti kasviksia ja hedelmiä sisältävä ruokavalio toimii ruokatorven levyepiteelisyöpää estävänä tekijänä. (Chandanos & Lagergren 2009)

Ruokatorven levyepiteelikarsinooman oirekuvaan voi kuulua nielemisvaikeus eli dysfagia, ruoan tarttuminen ruokatorveen, nielemiskipu tai rintakipu, tahaton laihtuminen, yskä tai äänen käheys, meleena eli veriripuli tai verioksentelu. Veren menetyksen seurauksena voi lisäksi kehittyä anemia. Yleisin oire oli Australialaisen tutkimuksen mukaan dysfagia. Sairauden diagnoosi viivästyy usein, sillä dysfagia ja ruoan takertumisen tunne tulevat esille vasta kun kaksi kolmasosaa ruokatorven poikkipinta-alasta on tuumorin peittämänä. Tässä vaiheessa tuumori on mahdollisesti lähettänyt jo etäpesäkkeitä tai levinnyt laajemmalle. (Smyth ym. 2017) (Smithers ym. 2010) (Bird-Lieberman & Fitzgerald 2009)

## **2.2 Levinneisyysasteen luokittelu**

Ruokatorven syövän, kuten myös levyepiteelikarsinooman, levinneisyysasteen luokittelu perustuu kahdeksanteen American Joint Committee of cancer:in (AJCC) julkaisemaan Cancer tumor–node–metastasis (TNM) -luokittelusysteemiin. Tässä T (1-4) kuvaa primaarituumorin levinneisyyttä, N (0-3) imusolmukemetastaaseja ja M (0-1) levinneisyyttä muihin elimiin ja kudoksiin. Syövä luokittelussa käytetään myös histologista gradusta. Levyepiteelikarsinoomassa on kolme gradus-luokkaa: low-grade (G1), intermediate-grade (G2) ja high-grade (G3). Gradus voidaan määrittää kudoksenäytteestä histologisesti. Mitä korkeampi gradus on, sitä huonommin solukko on erilaistunut ja on hankalampi määrittää mistä solu- tai kudostyyppistä kasvain on peräisin. Käytännössä on kaksi yleisintä menetelmää luokitteluun: Ensin gastroskopia ja kasvainbiopsia, jota seuraa PET-CT tai ensin CT tai PET-CT ja jos ääreismetastaaseja havaitaan niin lisätutkimuksille ei ole tarvetta. Lopullinen TNM-luokitus saadaan poistetusta kasvaimesta leikkauksen jälkeen. (Rice ym. 2017) Tauti todetaan yli 50%:lla vasta, kun tauti on metastasoinut tai se ei ole poistettavissa leikkaushoidolla. Yleisimmät elimet metastasoinnille ovat maksa, keuhkot ja keuhkopussi. Joskus kasvain tunkeutuu ensin välikarsinaan ennen ääreismetastasointia. (Greene ym. 2002).

## 2.3 Ennuste

Ruokatorven syöpien viiden vuoden eloonjäämisennuste on hyvin huono (10-16%), mutta se on parantunut viime vuosikymmenen aikana. Ennuste on sitä huonompi mitä korkeampi tuumorin levinneisyysluokka ja mitä suurempi tuumorin gradus on. (Ingelfinger ym. 2014) (Parkin ym. 2005) (Enzinger & Mayer 2003) (Ide ym. 1994) (Tustumi ym. 2016) (Kauppila ym. 2018) Japanissa tehdyssä tutkimuksessa on kuitenkin havaittu, että viimeisten vuosikymmenten aikana ennuste on parantunut merkittävästi johtuen leikkaustekniikoiden parantumisesta, kemoterapiasta sekä muista toimenpiteistä. Jopa yli puolet leikatuista potilaista voidaan nykyään parantaa sairaudesta. (Morita ym. 2008)

### 3. HOITOVAIHTOEHDOT

#### 3.1 Hoitomuodon valinta

Ruokatorven syöpien hoitovaihtoehdot poikkeavat keskenään ja siksi onkin tärkeää erottaa syöpätyypit toisistaan. Tässä tutkimuksessa perehdytään ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon.

Hoitovaihtoehdot perustuvat The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarjoamiin suosituksiin. Ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitovaihtoehtoina ovat kemoterapia eli sytostaattihoito, sädehoito, ablaatiohoidot ja kirurgiset hoidot sekä kaikkien edellä mainittujen hoitojen yhdistelmät. Suositeltu hoitomuoto riippuu tuumorin TNM-luokituksesta ja sijainnista sekä potilaan yleisilasta. Ennuste on edelleen huono erilaisista hoitovaihtoehtoista huolimatta. (Berry 2014)

Potilailla, joilla syöpä on pinnallinen eli T0-T1 tasoinen, käytetään hoitona ensisijaisesti endoskooppista limakalvoresektiota tai endoskooppista submukoosadissektiota (Kauppila ym. 2020). Potilailla, joilla on T1bN1-T4a tasoinen, eli paikallisesti levinnyt levyepiteelikarsinooma, usein suositellaan leikkaushoitoa sekä kemosädehoitoa tai kemoterapiaa. Tutkimuksissa on havaittu, että preoperatiivisella kemosädehoidolla tai kemoterapialla on selkeä hyöty ennusteen kannalta. (Berry 2014) (van Hagen ym. 2012) (Kelsen ym. 1998) (Kauppila ym. 2020) T4b tasoisessa ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa sekä metastasoineessa syövässä hoitovaihtoehtona on solunsalpaajahoito. (Kauppila ym. 2020)

Kun kasvain on lähettänyt ääreismetastaaseja, tulee kyseeseen palliatiivinen eli oireenmukainen hoito. Tällöin hoidetaan oireita niiden ilmaantuvuuden mukaan sekä joillakin potilailla voidaan lisäksi antaa sytostaattihoitoa riippuen potilaan yleiskunnosta. Sädehoitoa, ruokatorven dilataatiota eli laajennusta tai ruokatorvistentin asennusta voidaan harkita palliatiivisena hoitomuotona. Harvoilla potilailla myös leikkaushoito voi tulla kyseeseen palliatiivisena hoitona. (Berry 2014)



### 3.2 Kirurginen hoito

Leikkaushoito voidaan toteuttaa erilaisilla tekniikoilla riippuen sekä potilaasta että leikkaavasta kirurgista. Monissa tutkimuksissa on havaittu, että juuri leikkaushoito on paras hoitomuoto paikalliseen tautiin, joka ei ole lähettänyt ääreismetastaaseja. (Paulson ym. 2008) (Berry 2014) Ruokatorven alakolmanneksessa esiintyvä syöpä on hieman helpompi leikata kuin keski- ja yläkolmanneksessa sijaitsevat (Morita ym. 2008).

Kilpailevat avoleikkaustekniikat ruokatorven osapoistolle eli esophagektomialle ovat transhiataalinen sekä transtorakaalinen tekniikka. Suurin ero näiden kahden tekniikan välillä on se, että transtorakaalisesti pyritään hieman laajempaan leikkaukseen kuin transhiataalisesti. Transhiataalisesti leikatuilla potilailla on kuitenkin pienempi leikkausriski ja kuolleisuus. Molemmilla tekniikoilla on saavutettavissa erinomainen lyhyen aikavälin tulos ja 5- ja 3-vuoden ennuste on molemmissa leikkaustekniikoissa sama. Vaikka monia tutkimuksia on tehty leikkaustekniikoiden paremmuudesta, ei edelleenkään ole selvyttä kumpi tekniikka on toistaan parempi. (Barreto & Posner 2010) (Hulscher ym. 2001)

Lisäksi avoleikkaustekniikoiden rinnalle on noussut uudempi mini-invasiivinen leikkaustekniikka. Siinä laparoskopian ja torakoskopian avulla leikkaus tehdään tähystämällä. Lisäksi on mahdollista käyttää vielä hybridileikkaustekniikkaa, jossa joko rinta- tai vatsaontelovaihe tehdään tähystyksessä. Mini-invasiiviseen leikkaustekniikkaan liittyy pienempi leikkauskomplikaattoriski sekä potilaiden elämänlaatu on tutkimusten mukaan parempi kuin avoleikkauksen jälkeen. (Kauppila ym. 2020) (Gottlieb-Vedi ym. 2019)

### 3.3 Kemosädehoito

Neoadjuvanttihoitona, eli ennen leikkausta annettavana hoitona, voidaan käyttää sytostaatteja sekä sädehoitoa. Adjuvanttihoitona, eli leikkauksen jälkeisenä hoitona, sytostaattihoito voi olla tehokasta niille potilaille, joilla on havaittu syövän levinneisyyttä läheisiin imusolmukkeisiin. Myös sädehoitoa on hyvä antaa, jos kasvainta ei olla saatu poistettua kokonaan. Mitä useamman massa imusolmukkeessa tautia havaitaan, sitä todennäköisempää on, että tauti on levinnyt muuallekin elimistöön. (Fok ym. 1993) (Peyre ym. 2008) NCCN ei suosittele adjuvanttihoitoa, jos kasvain on saatu kokonaan poistettua yli 1:n millimetrin marginaaleilla. Hoitoa sen sijaan suositellaan harkittavan, jos leikkaushoidon jälkeen havaitaan mikroskooppista tai makroskooppista jäännöstä kasvainkudoksesta. (Berry 2014)

## **4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

### **4.1 Tutkimusaineisto**

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa käsiteltiin vuosina 2000-2016 OYS ERVA alueella diagnosoidut ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilaat. Lähes kaikista potilaista oli saatu histologiseksi näytteeksi biopsia, resekaatti tai molemmat ja vain kahdella potilaalla diagnoosi oli varmistunut muulla keinolla. Potilaita seurattiin kuolemaan saakka tai vuoden 2017 loppuun Tilastokeskuksen rekisteristä, tai myöhempään potilasasiakirjoista.

### **4.2 Tutkimusmenetelmät**

Potilastiedot on saatu Oulun yliopistollisen sairaalan patologian arkistosta. Potilastietoja tarkennettiin asiakirjoista käyntimerkintöjen sekä patologin lausuntojen perusteella. Kaikista potilaista pyrittiin keräämään seuraavia tietoja; ikä, sukupuoli, paino ja pituus, oirekuva, altisteet, sairastumisikä ja -päivä, mahdollinen preoperatiivinen kemosädehoito sekä leikattiinko potilasta vai ei. Näiden tietojen pohjalta kerättiin vielä leikatuista leikkauspäivämäärä sekä leikkaustekniikka. TNM ja levinneisyysluokitukset määriteltiin heiltä, keltä se oli tietojen pohjalta määriteltävissä tai jo määritelty. Kuolinsyytiedot, kuolinaika ja -syy, kerättiin asiakirjoista sekä tarvittaessa tilattiin puuttuvat tiedot Tilastokeskukselta.

### **4.3 Tilastolliset menetelmät**

Tutkimuksen tarkoituksena on olla kuvaileva tutkimus oirekuvasta ja altisteista sekä leikattujen potilaiden määrästä ja sen suhteesta levinneisyysluokitukseen. Tutkimuksessa on tarkasteltu myös sairastumisikää sekä sairastuneiden sukupuolijakaumaa.

Potilaiden altisteita, oireita, leikattujen määrää ja leikkaustapaa arvioitaessa käytettiin ristiintaulukointia. 5-vuotisennustetta arvioitaessa, sekä koko aineistossa että levinneisyyden mukaan, käytettiin Kaplan-Meier analyysia sekä log-rank-testiä. Monimuuttuja analyysia ei tästä aineistosta kyetty tekemään sen pienen koon vuoksi.

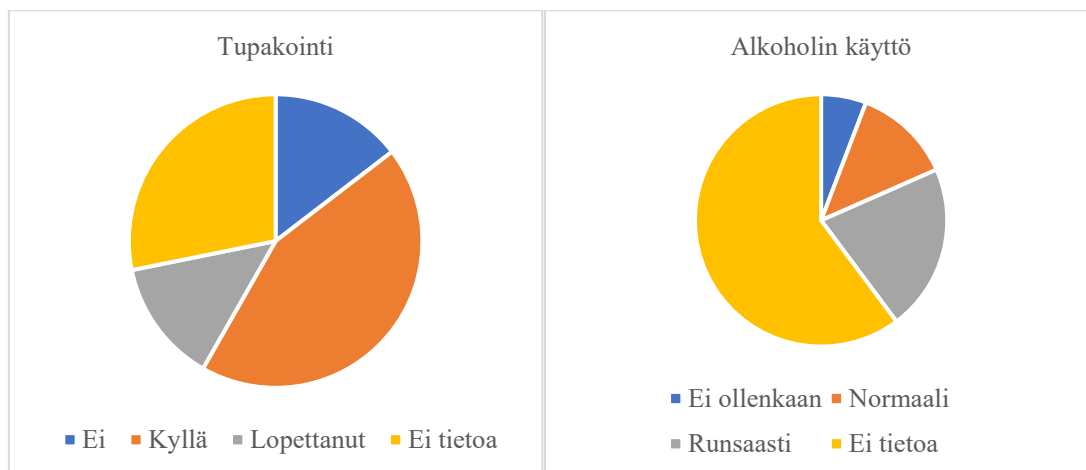
Ryhmiä väliseen ennustevertailuun käytettiin log-rank-testiä. Lisäksi käytettiin khiin-neliön-testiä kategoristen muuttujien vertailuun. Khiin neliön testissä käytettiin tarvittaessa estimoitua khiin-neliötä.

Analyysihin käytettiin IBM SPSS (versio 26, Armonk, NY) ohjelmistoa.

## 5. OIREET, ALTISTEET, LEIKKAUSHOITO JA ENNUSTE RUOKATORVEN LEVYEPITEELISYÖVÄLLE OYS:SSA VUOSINA 2000-2016

### 5.1 Ruokatorven levyepiteelikarsinoomapotilaiden oireet ja altisteet

Vuosina 2000-2016 Oulun yliopistollisen sairaalan hoitopiirillä diagnosoitiin ruokatorven levyepiteelikarsinoma 103 potilaalla. Näistä potilaista miehiä oli 63,1% (65) ja naisia 36,9% (38). Potilaiden oirekuva sekä altisteet (tupakka ja alkoholi) kartoitettiin lääkärikäynnillä. Altisteita analysoitaessa (Kuvio 1.) huomattiin, että suurin osuus (60,2%) alkoholin käytöstä potilailla jäi epäselväksi. Runsaasti alkoholia sanoi käyttävänsä 21,4%, normaalimäärän 12,6% ja 5,8% ilmoitti ettei käytä ollenkaan alkoholia. Potilaista suurin osa tupakoi, 43,7%, lopettaneita oli 13,6% ja tupakoimattomia 14,6%. Tieto puuttui tupakoinnin osalta 28,2% potilaista.

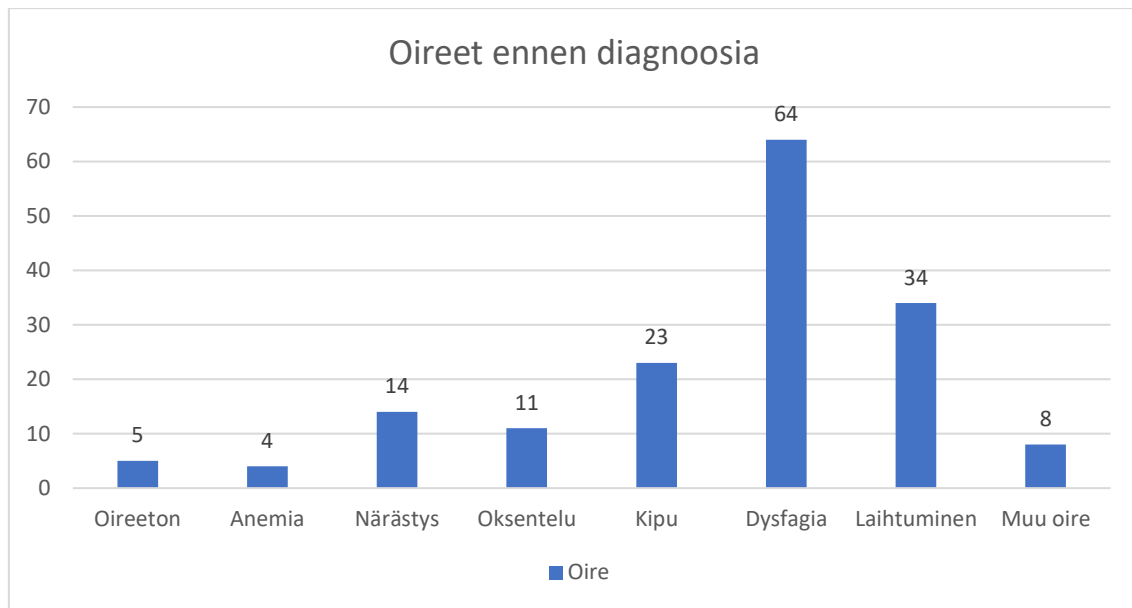


Kaavio 1. Tupakointi sekä alkoholin käyttö esitettynä ympyräkaavioilla. Kaavioista voidaan havaita, että suurin osa potilaista, joista tieto oli saatu kerättyä, poltti tupakkaa tai toisaalta käytti runsaasti alkoholia.

Taulukko 1. Sukupuolijakauma ja altisteet

Taustamuuttuja	N	%
<b>Yhteensä</b>	103	100
Sukupuoli		
Mies	65	63,1
Nainen	38	36,9
Alkoholin käyttö		
Ei ollenkaan	6	5,8
Normaali	13	12,6
Runsaasti	22	21,4
Ei tietoa	62	60,2
Tupakointi		
Ei	15	14,6
Kyllä	45	43,7
Lopettanut	14	13,6
Ei tietoa	29	28,2

Potilaiden oireet kartoitettiin siltä osin, kun ne oli kirjattu potilaskertomukseen. Täysin oireetomia potilaita oli vain 4,9% (5 potilasta). Suurimmalla osalla, 62,1%, potilaista esiintyi dysfagiaa. Seuraavaksi yleisimmät oireet olivat laihtuminen, 33,0%, ja kipu, 22,3%. Muita yksittäisiä potilaiden ilmoittamia oireita olivat närästys, 13,6%, ja oksentelu, 10,7%. Laboratoriokokeista oli havaittu anemia 3,9%:lla potilaista. 7,8%:lla potilaista oli jokin muu oire, kuten äänen käheys.



Kaavio 2. Vaaka-akselilla ilmoitettuna oireet ja pystyakselilla potilaiden lukumäärä, jotka ilmoittivat kyseisen oireen. Voidaan havaita, että suurimmalla osalla potilaista yhteisenä hoitoon hakeutumisen syynä on ollut dysfagia.

## 5.2 Leikattujen potilaiden määrä sekä leikkaushoito levinneisyyden ja tuumorin sijainnin mukaan

(Kaavio 4.) Kaikki 103 potilasta analysoitaessa todettiin, että 57,3% (59 potilasta) leikattiin ja 42,7% (44 potilasta) ei.

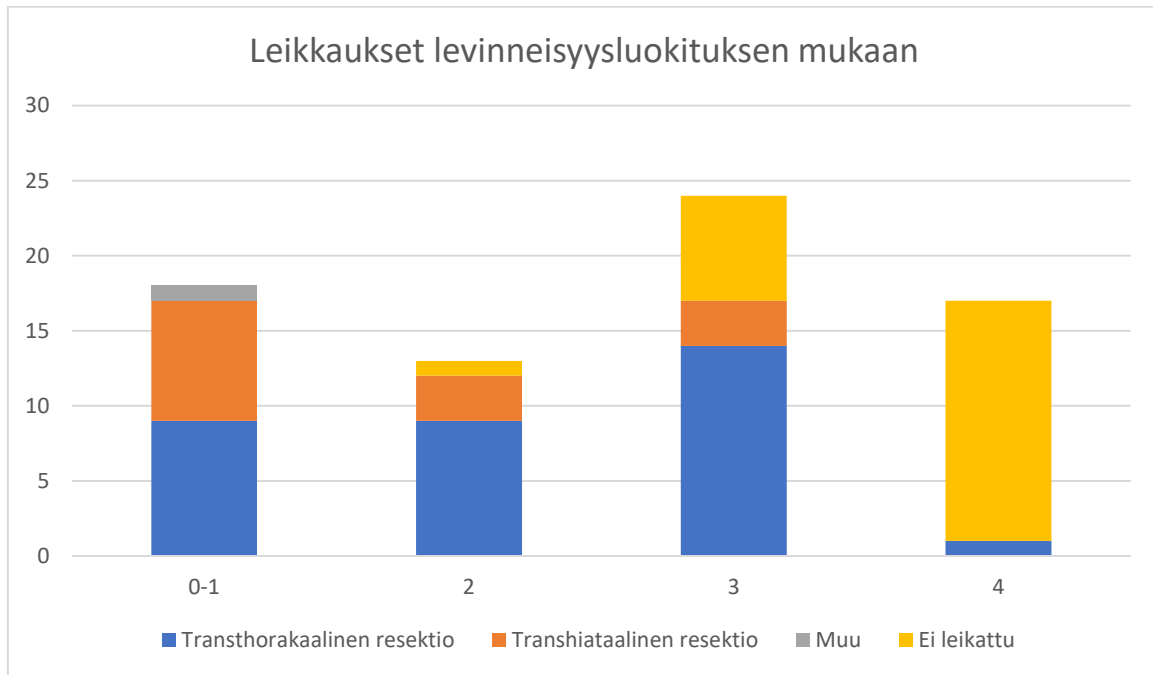
Taulukko 2. Näytetyyppien määrät

Taustamuuttuja	N	%
<b>Näytetyyppi</b>		
Leikkaus	59	57,3
Biopsia	42	40,8
Ei kumpikaan	2	1,9
<b>Yhteensä</b>	<b>103</b>	<b>100</b>

Tarkastelin vielä tarkemmin potilaita levinneisyysluokituksen mukaan, joka perustuu kasvaimen levinneisyyteen sekä solujen erilaistumisasteeseen. 31 potilaan levinneisyysluokitus ei ollut määriteltävissä potilasasiakirjoista tai lausunnoista, joten heitä ei tarkastella Kaaviossa 5.

Heistä 32,3% oli leikattu ja 67,7% ei ollut saanut leikkaushoitoa. 3,2%:lle tehtiin transtorakaa-  
linen-, 12,9%:lle transhiataalinen- ja 16,1%:lle jokin muu leikkaus.

(Kaavio 5.) Tarkasteltavaksi saatiin yhteensä jäljelle jääneet 72 potilasta, joiden levinneisyys-  
luokitus voitiin määrittää. Heistä 25% sairasti levinneisyysluokan 1 tai 0 syöpää, 18,1% levin-  
neisyysluokan 2 syöpää, 33,3% levinneisyysluokan 3 syöpää ja 23,6% levinneisyysluokan 4  
syöpää. Näistä potilaista 66,7% leikattiin ja 33,3% ei saanut leikkaushoitoa.



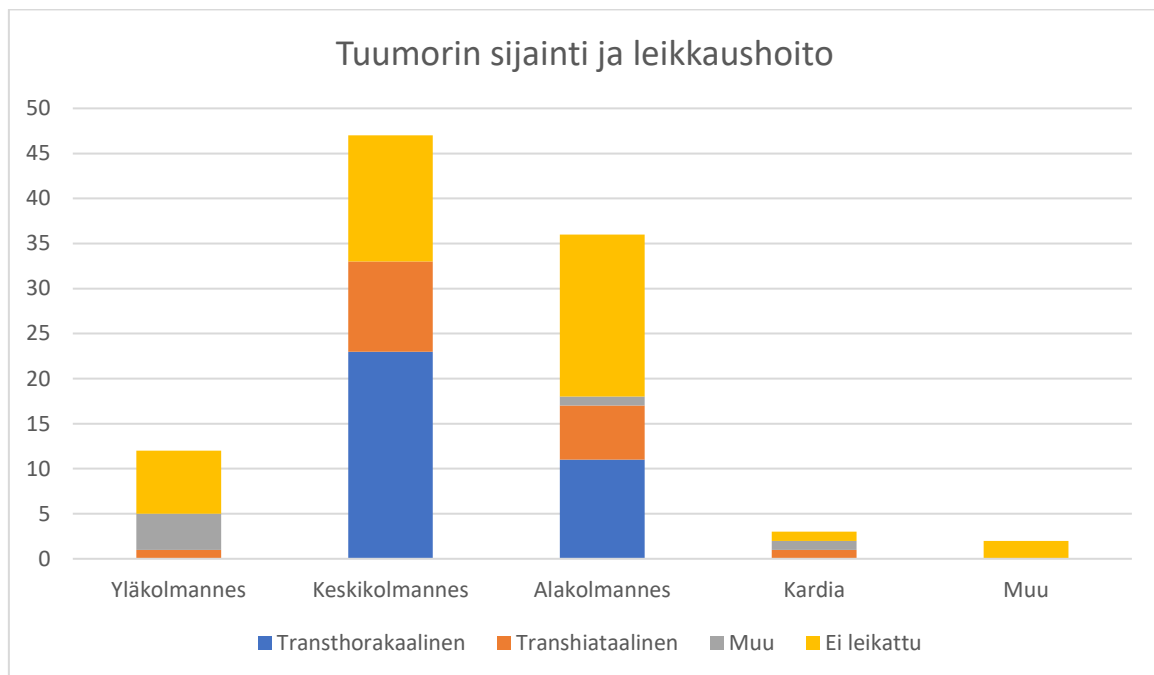
Kaavio 5. Vaaka-akselilla kasvaimen levinneisyyteen sekä solujen erilaistumiseen perustuva levinneisyysluokitus ja pystyakselilla potilaiden määrä.

Kun tarkasteltiin leikkaushoitoa levinneisyysluokan mukaan niin huomattiin, että 100% levin-  
neisyysluokan 0-1 syöivistä hoidettiin leikkaamalla tässä aineistossa. Levinneisyysluokan 2 ryh-  
mässä 92,3% potilaista leikattiin. Levinneisyysluokan 4 ryhmässä vain 5,9% potilaista leikat-  
tiin. Eniten vaihtelua esiintyi levinneisyysluokan 3 ryhmässä, jossa 70,8% potilaista leikattiin.

Levinneisyysluokan 0-1 syövässä 50% leikatuista potilaista leikattiin transtorakaalisella avo-  
leikkauksella. Levinneisyysluokan 2 syövässä transtorakaalista leikkaustekniikkaa käytettiin  
75%:lla leikatuista potilaista. Levinneisyysluokan 3 ryhmässä transtorakaalinen leikkaus oli  
niin ikään yleisin leikkaustekniikka ja se suoritettiin 82,4%:lle potilaista.

Transhiataalinen leikkaustekniikka suoritettiin useimmin levinneisyysluokan 0-1 ryhmässä, missä sen osuus leikkauksista oli 44,4%, jonka jälkeen suurempaa levinneisyysluokkaa kohti tämän leikkaustekniikan osuus prosentuaalisesti väheni.

Erot leikkaustekniikoissa olivat tilastollisesti merkitseviä levinneisyysasteen mukaan ( $P<0,01$ ).

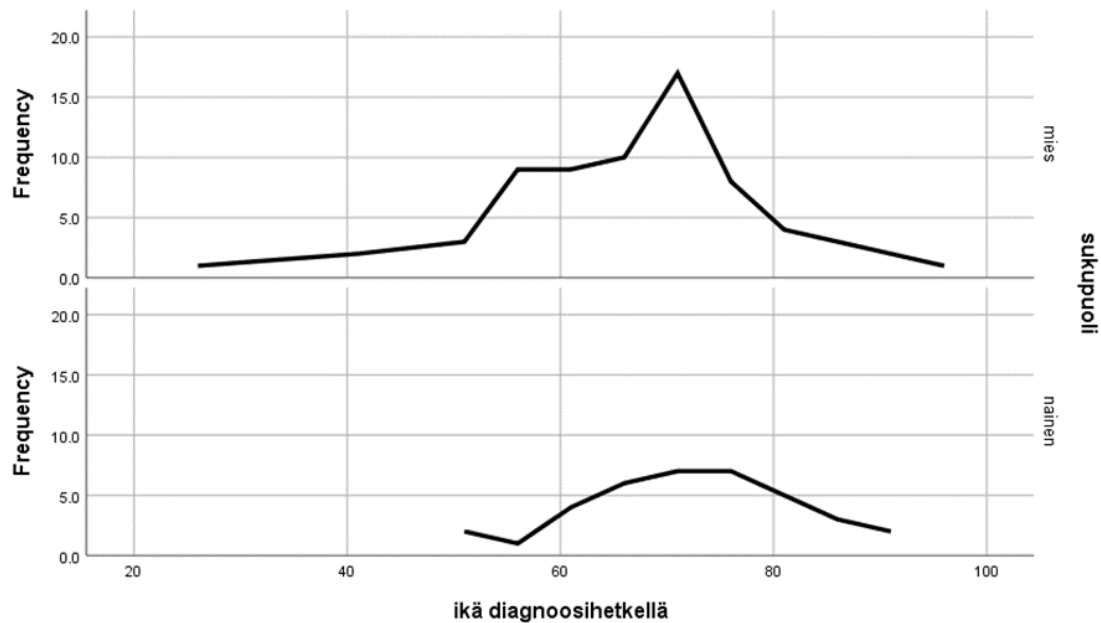


Kaavio 6. Vaaka-akselilla nähdään tuumorin eri sijaintipaikat. Huomataan, että suurin osa tuumoreista sijaitsi keskikolmanneksessa tai alakolmanneksessa. Muualla sijaitsevien tuumorien yhteenlaskettu esiintyvyys kaikista tuumoreista oli 16,5%. Keski- ja alakolmanneksessa transthorakaalinen leikkaustekniikka valittiin useimmin, kun taas muissa ryhmissä sitä ei käytetty ollenkaan.

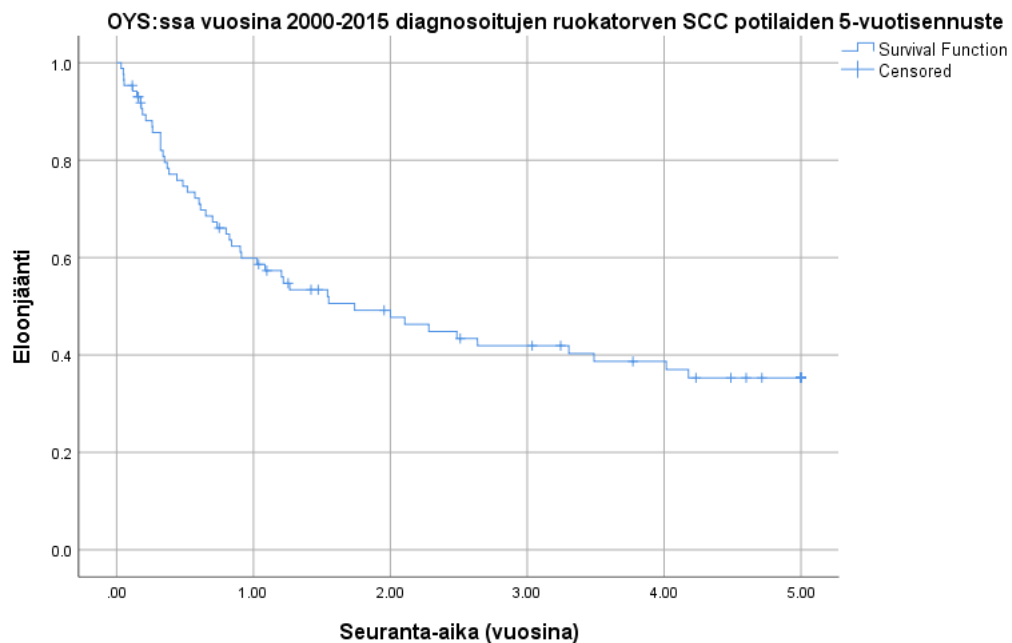
Potilaista 45,6% tuumori sijaitsi ruokatorven keskikolmanneksessa, 35,0% alakolmanneksessa, 11,7% yläkolmanneksessa, 2,9% kardiassa ja muualla 1,9%:lla. Keskikolmanneksen tuumoreista leikattiin 70,2%, alakolmanneksen 50,0%, yläkolmanneksen 41,7%, kardian 66,7% ja muualla sijaitsevista 0%.

Transthorakaalinen leikkaustekniikka oli yleisin keskikolmanneksen leikatuista tuumoreista ollen 69,7%. Erot tuumorin sijainnissa olivat tilastollisesti merkitseviä leikkaustekniikan suhteen ( $P<0,01$ ).

### 5.3 Potilaiden ikä sairastumishetkellä sekä ennuste



Kaavio 6. Vaaka-akselilla nähdään potilaiden ikä diagnoosihetkellä. Kaaviosta voidaan lukea, että keskimääräinen sairastumisikä on sekä miehillä että naisilla noin 70 ikävuoden tuntumassa. Yhteinen keskimääräinen sairastumisikä oli tarkalleen 68,2 vuotta keskihajonnan ollessa 11,0%.

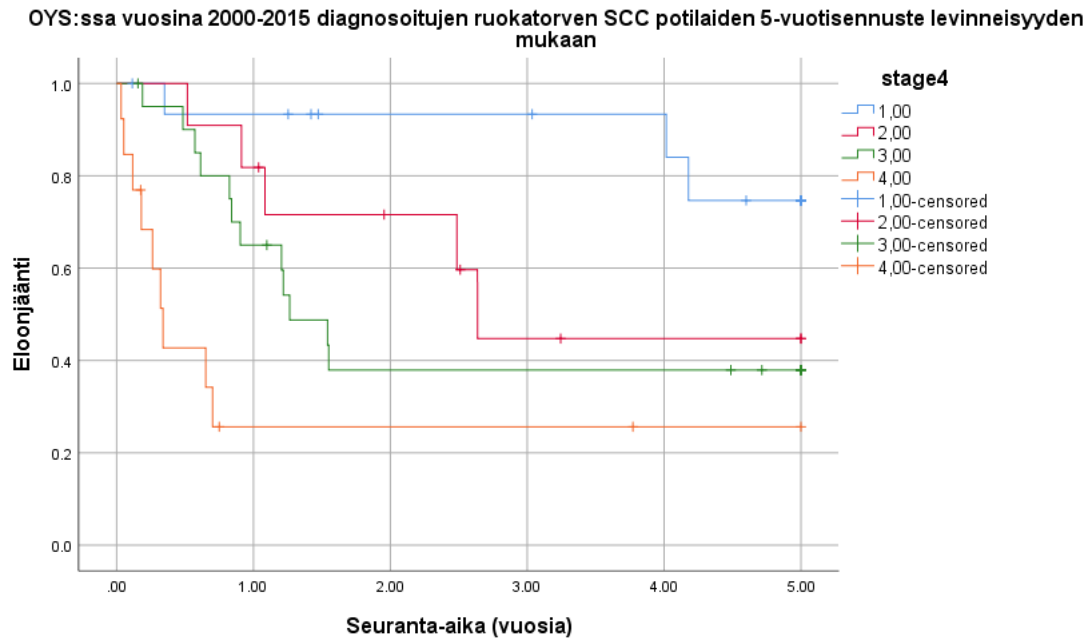


Kaavio 7. Kaavio kuvaa Oulun Yliopistollisessa sairaalassa 2000-2015 diagnosoitujen ruokatorven levyepiteelikarsinoomapotilaiden 5-vuotisennustetta siitä osasta aineistoa, josta TNM-



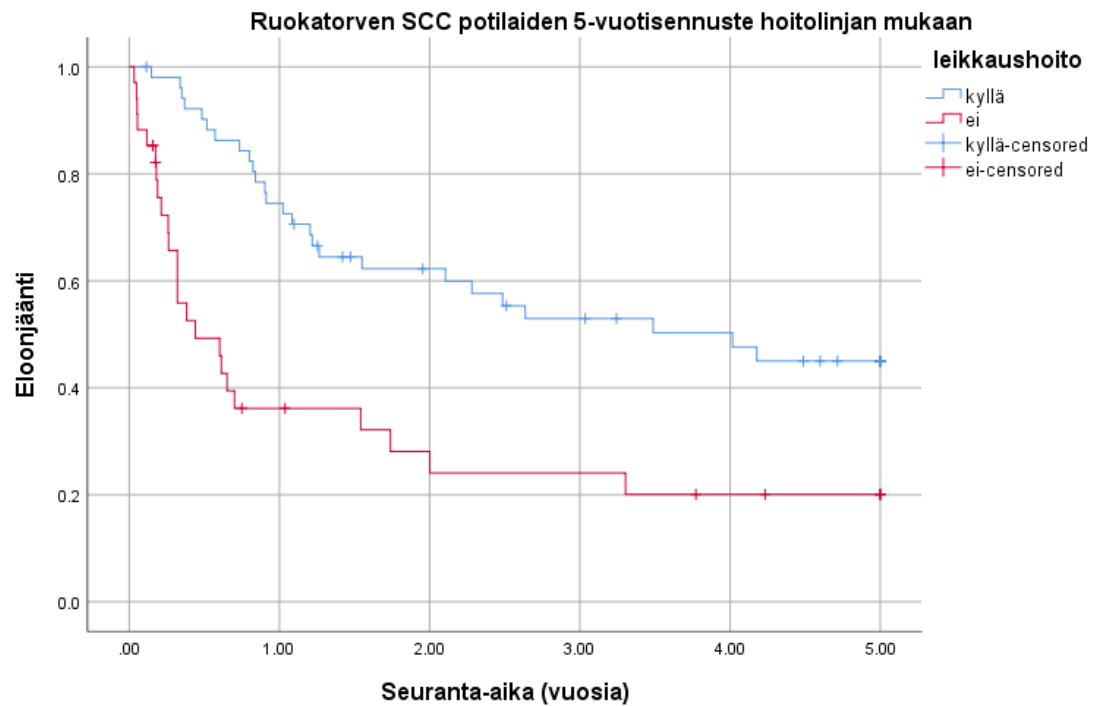
luokitukseen perustuva levinneisyysaste oli määritettävissä. 5-vuoden seuranta-aika laskettiin diagnoosipäivästä lähtien.

Koko aineiston potilaista hengissä viiden vuoden jälkeen oli 35,3%.



Kaavio 8. Ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilaiden 5-vuotisennuste Kaplan-Meier käyrällä osoitettuna syövän levinneisyysasteen mukaan. Kuvaajilla on esitettyä neljään TNM-luokitukseen perustuvan levinneisyysasteen ennuste viiden vuoden seuranta-ajan aikana.

Levinneisyysluokan 1 ryhmän ennuste oli 74,7%, levinneisyysluokan 2 ryhmän 44,7%, levinneisyysluokan 3 ryhmän 37,9% ja levinneisyysluokan 4 ryhmän 25,6%. Ryhmien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä ( $P < 0,01$ ).



Kaavio 9. Kaaviossa ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilaiden 5-vuotisennuste leikatuilla ja leikkaamattomilla diagnoosipäivästä alkaen.

Leikkaamattomista oli 5 vuoden seuranta-ajan jälkeen elossa 20,1%, leikatuista 45%. Ryhmien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä ( $P < 0,01$ ).

## 6. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa pystyttiin osoittamaan, että tupakointia ja alkoholin runsasta käyttöä esiintyi tämän aineiston potilailla. Lisäksi osoitettiin, että ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa esiintyi enemmän miehillä kuin naisilla. Keskimääräinen sairastumisikä tautiin oli 68,2 vuotta ja sekä miehillä että naisilla keskimääräinen sairastumisikä oli samaa luokkaa. Suurin osa tuumoreista osoitettiin olevan keski- ja alakolmanneksessa ruokatorvea.

Potilaiden kokonaisennuste 5 vuoden seuranta-ajalla todettiin tässä aineistossa heikoksi. Vertasin vielä leikattujen ja leikkaamattomien ennusteita, josta kävi ilmi, että leikkaamattomien ennuste oli hyvin heikko, kun taas leikatuista lähes puolet oli hengissä 5-vuoden jälkeen taudin toteamisesta. Näin ollen kirurgista hoitoa saaneiden potilaiden ennuste oli huomattavasti parempi kuin kirurgisen hoidon ulkopuolelle jääneillä potilailla.

Kirurgisen hoitolinjan valinta erosi syövän levinneisyysasteen sekä tuumorin sijainnin mukaan. Mitä suurempi levinneisyysaste oli, sitä todennäköisimmin leikkaustekniikka oli kasvaimen transtorakaalinen poisto. Transtorakaalinen poisto oli kuitenkin kaikissa levinneisyysluokissa yleisin yksittäinen leikkaustekniikka ja sitä käytettiin leikatessa keski- ja alakolmanneksen tuumoreita. Yläkolmanneksen, kardia ja muualla sijaitsevien tuumorien leikkaamiseen käytettiin joko transhiataalista leikkaustekniikkaa tai jotain muuta tekniikkaa.

Tällä tutkimuksella oli sekä rajoittavia tekijöitä että vahvuuksia. Tutkimuksen suorituspaikka oli Oulun yliopistollinen sairaala, jossa suoritetaan kaikki Pohjois-Suomen elektiiviset syöpäleikkaukset ruokatorven levyepiteelisyövän osalta. Aineistoon sisältyi Oulun yliopistollisen sairaalan alueella biopsoitujen sekä leikattujen potilaiden näytteet, mutta ei voida kuitenkaan varmasti sanoa, kuinka monta ruokatorven levyepiteelisyöpäpotilasta aineistosta puuttuu, joilla ei otettu levinneen taudin vuoksi kumpaakaan näytettä. Lisäksi, vaikka tämän syöpätyypin potilaat leikataan Oulun yliopistollisessa sairaalassa, muita syöpähoitoja annetaan kuitenkin muissakin alueen sairaaloissa. Näin ollen syövän uusiutumista ei voitu tässä tutkimuksessa arvioida puutteellisen tiedon vuoksi. Lisäksi vielä se potilasryhmä puuttuu tästä tutkimuksesta, joilla ei leikattava ruokatorven levyepiteelikarsinooma on todettu muissa alueen sairaaloissa. Tässä

tutkimuksessa ei myöskään käsitelty mini-invasiivisia leikkauksia, koska ne aloitettiin OYS:ssa vasta vuoden 2016 jälkeen.

Suurin osa käytetystä tiedosta kerättiin potilasasiakirjoista, joissa tieto oli osittain puutteellista. Lisäksi tiedot perustuvat potilaan kertomaan tietoon, jonka luotettavuudesta ei voida olla varmoja. Leikkaushoidon arviointi perustui niin ikään leikkauskertomuksesta saatuun tietoon. Leikkaushoidon osalta leikkauskertomuksesta saatu tieto oli kuitenkin huomattavasti paremmin saatavilla ja se pystyttiin melko luotettavasti keräämään aineistosta.

Seuranta- ja kuolinsyytiedot kerättiin potilasasiakirjojen lisäksi tilastokeskuksen rekisteristä, joka antaa lähes 100% tiedon asian osalta, sillä se kattaa kaikki Suomessa tapahtuneet kuolemat.

Tämän aineiston koko oli sangen pieni, joten kaikkia haluttuja muuttujia ei pystytty tutkimaan luotettavasti. Tämä johtuu sekä siitä, että tutkittavana alueena oli vain Oulun yliopistollisen sairaalan toimialueen potilaat, sekä siitä, että tutkittava syöpätyyppi on sangen harvinainen.

Toisaalta tämä tutkimus antoi tietoa erityisesti potilaiden ennusteesta Suomessa verraten koko maailman laajuiseen ennusteeseen sekä potilaiden oirekuvasta ja altisteista. Arvokasta tietoa saatiin myös valitusta hoitolinjasta sekä siihen vaikuttavista tekijöistä. Tiedon vertailu aiempaan tietoon oli myös helppoa, sillä tästä taudista tietoa on runsaasti saatavilla.

Tutkimuksessa saadut tulokset ovat suurelta osin yhteneviä aiempien ruokatorven levyepiteeli-syövästä tehtyjen tutkimusten kanssa. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu syöväälle tärkeimmiksi riskitekijöiksi tupakointi sekä runsas alkoholin käyttö ja tässä tutkimuksessa tulokset tukivat tätä tietoa. Aiemmin on todettu myös, että miehet sairastuvat naisia useammin, joka tuli myös tässä tutkimuksessa esille.

Leikkaustekniikasta saadun tutkimukset olivat niin ikään yhteneviä aiemman tiedon kanssa. Tiedetään jo aiemmin, että transtorakaalisella poistolla pystytään poistamaan yleensä laajemmin kudosta. Tässä tutkimuksessa todettiin, että transtorakaalinen poisto oli yleisin leikkaustekniikka kaikissa levinneisyysluokissa sen yleisyyden kuitenkin kasvaessa mitä suurempi levinneisyys syöväällä oli. Lisäksi todettiin, että transhiataalisen poiston todennäköisyys kaikista leikatusta laski mitä suurempi levinneisyysluokka oli. Leikattujen potilaiden määrästä

huomattiin, että mitä suurempi levinneisyysluokka oli, sitä pienempi prosentti potilaista leikattiin. Aiemmissa tutkimuksissa on saatu samanlaista informaatiota.

Aiempien tutkimusten mukaan keskimääräinen 5-vuotisennuste taudille on maailmanlaajuisesti 10-16%. Tässä aineistossa keskimääräinen 5-vuotisennuste oli 35,3%, joka oli siis huomattavasti parempi kuin maailmanlaajuisesti. Leikkaamattomien 5-vuotisennuste 20,1% ja leikattujen 45%. Leikkaamattomien ennuste on hyvin lähellä maailmanlaajuisesta kokonaisennustetta.

## 7.LÄHTEET

- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J & Forman D (2015). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 64(3): 381-387.
- Barreto JC & Posner MC (2010). Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 16(30): 3804.
- Berry MF (2014). Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *Journal of Thoracic Disease* 6(Suppl 3): S289.
- Bird-Lieberman EL & Fitzgerald RC (2009). Early diagnosis of oesophageal cancer. *British Journal of Cancer* 101(1): 1.
- Chandanos E & Lagergren J (2009). The mystery of male dominance in oesophageal cancer and the potential protective role of oestrogen. *European Journal of Cancer* 45(18): 3149-3155.
- Dar NA, Islami F, Bhat GA, Shah IA, Makhdoomi MA, Iqbal B ym. (2013). Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *British Journal of Cancer* 109(5): 1367.
- Enzinger PC & Mayer RJ (2003). Esophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 349(23): 2241-2252.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M ym. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 136(5): E359-E386.
- Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O ym. (2019). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology* 5(12): 1749-1768.
- Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW & Wong J (1993). Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 113(2): 138-147.
- Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, Nilsson M, Markar SR & Lagergren J (2019). Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 270(6): 1005-1017.
- Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, et al. (2002). *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*. Springer Science & Business Media, .

- Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H & van Lanschot, J Jan B (2001). Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 72(1): 306-313.
- Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R ym. (1994). Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World Journal of Surgery* 18(3): 321-330.
- Ingelfinger JR, Rustgi AK & El-Serag HB (2014). Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 371: 2499-2509.
- Kamangar F, Chow W, Abnet CC & Dawsey SM (2009). Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 38(1): 27-57.
- Kauppila JH, Kallio R & Räsänen JV (2020). Ruokatorvisyövän hoito kehittyy. *Duodecim* 136(5): 496-505.
- Kauppila JH, Mattsson F, Brusselaers N & Lagergren J (2018). Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open* 8(5): e021495.
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J ym. (1998). Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 339(27): 1979-1984.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A & Nyrén O (2000). The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *International Journal of Cancer* 85(3): 340-346.
- Lagergren J, Smyth E, Cunningham D & Lagergren P (2017). Oesophageal cancer. *The Lancet* 390(10110): 2383-2396.
- Lee C, Lee J, Wu D, Hsu H, Kao E, Huang H ym. (2005). Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *International Journal of Cancer* 113(3): 475-482.
- Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N ym. (2008). Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery* 143(4): 499-508.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J & Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(2): 74-108.
- Paulson EC, Ra J, Armstrong K, Wirtalla C, Spitz F & Kelz RR (2008). Underuse of esophagectomy as treatment for resectable esophageal cancer. *Archives of Surgery* 143(12): 1198-1203.
- Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJ, Hölscher A, Law S ym. (2008). Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a

- multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Annals of Surgery* 248(6): 979-985.
- Rice TW, Patil DT & Blackstone EH (2017). AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 6(2): 119.
- Smithers BM, Fahey PP, Corish T, Gotley DC, Falk GL, Smith GS ym. (2010). Symptoms, investigations and management of patients with cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction in Australia. *Medical Journal of Australia* 193(10): 572-577.
- Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P ym. (2017). Oesophageal cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 3(1): 1-21.
- Tustumi F, KIMURA CMS, Takeda FR, Uema RH, SALUM RAA, Ribeiro-Junior U ym. (2016). Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *ABCD.Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 29(3): 138-141.
- van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg EW, Henegouwen MVB, Wijnhoven B ym. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine* 366(22): 2074-2084.
- Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R & Parkin DM (2002). Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *International Journal of Cancer* 99(6): 860-868.
- Xie S, Mattsson F & Lagergren J (2017). Incidence trends in oesophageal cancer by histological type: an updated analysis in Sweden. *Cancer Epidemiology* 47: 114-117.